

Étude pilote de la thérapie antirétrovirale à Djibouti

A.A. Ahmed¹ et S. Latoundji²

دراسة ارتيادية للمعالجة المضادة للفيروسات القهقرية في جيبوتي

عمّار عبده أحمد، سيميو لتونديجي

الخلاصة: أُجريت دراسة مستعرضة شملت 112 من المرضى الإيجابييين لفيروس الإيدز الذين تلقوا المعالجة بمضادات الفيروسات القهقرية لمدة تزيد على 3 أشهر، بغرض تقييم نجاعة المعالجة (العبء الفيروسي يقل عن 400 نسخة/مل). وكان ناصف العمر عند الالتحاق بالمعالجة 36 سنة، وكان 90% من المرضى في مرحلة مرض الإيدز، وبلغت نسبة خلايا اللمفاويات التائية CD4 118/مم³. وتلقى المرضى معالجة مشتركة من 2 NRTI + 1 NNRTI (51%)، أو 3 NRTI (45%) أو 2 NRTI + 1 PI (4%). ولوحظت نجاعة فيروسية في 74% من المرضى، بغض النظر عن المعالجة الموصوفة والمرتسم السريري والمناعي الأولي. وبلغ متوسط التحسّات المقيسة 20% بحسب مَنسَب كارنوفسكي، و2.1 كغ/م² في مَنسَب كتلة الجسم، و82 خلية/مم³ في خلايا CD4. وبلغ معدل انتشار الآثار الجانبية 84%. وكانت العوامل المنبئة بنجاح المعالجة هي جودة الرعاية، وكوّن مَنسَب كارنوفسكي أعلى من 70%.

RÉSUMÉ Une enquête transversale a été menée parmi 112 patients séropositifs pour le VIH sous thérapie antirétrovirale depuis plus de trois mois afin d'évaluer l'efficacité du traitement (charge virale < 400 copies/mL). À l'inclusion, l'âge médian est de 36 ans, 90 % des patients sont au stade SIDA et le taux médian de CD4 est de 118/mm³. Les patients ont reçu un traitement associant 2 INTI + 1 INNTI (51 %), 3 INTI (45 %) et 2 INTI + 1 IP (4 %). L'efficacité virologique est démontrée chez 74 % des patients quels que soient le protocole prescrit et le profil clinico-immunologique initial. Les gains médians en indice de Karnofsky (IK) sont de 20 %, en indice de masse corporelle de 2,1 kg/m² et en CD4 de 82 cellules/mm³. La prévalence des effets indésirables est de 84 %. Les facteurs prédictifs du succès thérapeutique sont la qualité des soins et un IK > 70 %.

Pilot study of antiretroviral therapy in Djibouti

ABSTRACT A cross-sectional survey was conducted among 112 HIV positive patients who had received antiretroviral therapy for > 3 months to assess the efficacy of treatment (viral load < 400 copies/mL). The median age at enrolment was 36 years, 90% of patients were at the AIDS stage and median CD4 rate was 118/mm³. Patients received a combined treatment of 2 NRTI +1 NNRTI (51%), 3 NRTI (45%) and 2 NRTI+1 PI (4%). Virological efficacy was seen in 74% of the patients, irrespective of the prescribed protocol and the initial clinical and immunological profile. Mean improvements measured were 20% on the Karnofsky index (KI), 2.1 kg/m² in body mass index and 82 cells/mm³ in CD4. The prevalence of side effects was 84%. The predictors for treatment success were quality of care and KI > 70%.

¹Ministère de la Santé, Djibouti (Correspondance à adresser à A.A. Ahmed : amarmed@yahoo.com).

²Service d'Hématologie biologique, Centre National Hospitalier Universitaire, Cotonou (Bénin).

Introduction

La République de Djibouti, d'une superficie de 23 000 km², compte 690 000 habitants. La séroprévalence du VIH est de 2,9 % et l'on estime à 9100 le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le pays [1]. La mise à disposition du traitement antirétroviral a démarré en mars 2004. Est éligible au traitement antirétroviral tout patient séropositif au stade IV de la classification SIDA de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ou ayant des CD4 (Lymphocytes T *Cluster of Differentiation* 4) $\leq 200/\text{mm}^3$. Les schémas thérapeutiques prescrits sont, pour le traitement de première ligne, 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou 3 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), et pour le traitement de 2^e ligne, 2 INTI + 1 IP (inhibiteur de la protéase).

Il importe, après une année de mise en route du projet pilote, d'évaluer son efficacité et sa tolérance. Pour ce faire, nous nous sommes fixés comme objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance clinique et biologique du traitement, de vérifier la corrélation entre les CD4 et les lymphocytes totaux (LT) et d'identifier les facteurs influençant le succès thérapeutique.

Méthodes

Schéma d'étude

Il s'agit d'une enquête transversale multicentrique couvrant la période d'octobre 2004 à mars 2005, soit une durée de 6 mois, qui regroupe l'ensemble des séropositifs âgés de plus de 15 ans, traités depuis au moins 3 mois, quel que soit le protocole prescrit sur l'un des 9 sites : le Centre Yonis Toussaint (CYT), les deux centres de santé de l'Organisme de Protection Sociale (OPS), le Centre Hospitalier Bouffard

(CHA), l'hôpital général Peltier (HGP), le centre d'Einguela, le Centre des Forces Nationales de Police (FNP), le Centre de l'Armée Nationale Djiboutienne et le Centre Paul Faure (CPF). Il s'agit d'une analyse en intention de traiter.

Cette enquête a eu l'autorisation du ministère de la Santé et du Programme de lutte contre le SIDA. Le patient était informé de l'enquête et son consentement libre et éclairé a été obtenu avant l'examen. Tout au long de cette enquête, le respect rigoureux et strict de la confidentialité et du secret médical a été observé.

Collecte des données

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un formulaire. La variable dépendante est la charge virale (CV). Les variables indépendantes sont au plan des renseignements généraux (la date d'inclusion, la date de l'enquête, l'âge, le sexe, l'état matrimonial, le district d'origine, le centre de traitement, la catégorie socio-professionnelle), au plan clinique (le poids, la taille, l'état général coté grâce à l'indice de Karnofsky [IK], les affections opportunistes, le stade clinique selon la classification OMS du SIDA au début du traitement, les troubles digestifs, neurologiques et lipidiques), au plan thérapeutique (les associations d'antirétroviraux prescrits), au plan biologique (le taux de CD4, le taux d'hémoglobine, le nombre de globules blancs, le taux de plaquettes, le taux des lymphocytes totaux, la créatininémie, les transaminases glutamique oxalo-acétique [TGO] et glutamique-pyruvique [TGP], la triglycémie). L'outil de collecte est un questionnaire. Les données cliniques sont recueillies lors des consultations et les prélèvements sanguins réalisés au moment de l'enquête.

Méthode d'évaluation

L'efficacité virologique est appréhendée à travers la charge virale. Au delà de trois

mois de traitement, on considère qu'il y a un échec virologique si la charge virale est supérieure ou égale à 400 copies/mL et un succès virologique si la charge virale est inférieure à 400 copies/mL. On considère qu'il y a un succès immunologique si on a une augmentation de plus de 20 % du taux de CD4 initial et un échec si on a moins de 20 %. Un taux d'hémoglobine < 12 g/dL correspond à une anémie, des leucocytes < 4 G/L correspondent à une leucopénie et des plaquettes < 150 G/L à une thrombopénie. L'association d'une anémie + leucopénie ou thrombopénie + anémie ou leucopénie + thrombopénie correspond à une bicytopenie et une pancytopenie correspond à anémie + leucopénie + thrombopénie. L'indice de masse corporelle (IMC) correspond au rapport poids / (taille)².

Techniques de laboratoire

Pour le suivi, le dosage des CD4 est réalisé grâce à deux appareils FACS-Count (*Fluorescent Activated Cell Sorter*) de Becton Dickinson. La technique NASBA (*Nucleic Acid Sequence-Based Amplification*) développée par bioMérieux permet la réalisation de la charge virale. Sa sensibilité est à partir de 25 UI/mL. La numération formule sanguine (NFS) + plaquette est obtenue à l'aide de l'appareil Micros développé par Abis ; cet appareil ne donne pas la formule leucocytaire. Ces bilans sont réalisés au niveau du laboratoire de l'hôpital général Peltier, vers lequel tous les prélèvements convergeaient.

Analyse statistique

Les données, saisies à l'aide du logiciel Epidata 3.02 (*Centers for Disease Control and Prevention [CDC], Atlanta, États-Unis*) sont analysées dans le logiciel Stata 8.1, (*Stata Corporation, College Station, Texas, États-Unis*).

Le critère principal de jugement de l'efficacité est une charge virale inférieure à

400 copies après trois mois de traitement. La charge virale est mesurée sur une échelle logarithmique décimale (\log_{10}). Les tests de χ^2 , de Fischer et de Mac Nemar sont utilisés pour la comparaison des variables qualitatives. La comparaison des différences des variables quantitatives clinique et biologique est réalisée à l'aide du test T de Wilcoxon. La comparaison d'une variable continue entre deux groupes est réalisée à l'aide des tests de Mann-Whitney et entre plusieurs groupes à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Pour vérifier la corrélation entre le taux de CD4 et le taux de lymphocytes, le test du coefficient de corrélation de Spearman et une représentation graphique selon un modèle de régression linéaire sont utilisés.

Une analyse multivariée est réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique. La procédure de sélection pas à pas descendante est utilisée pour obtenir le modèle final contenant uniquement les variables significatives et les variables de confusion. Tous les tests ont été interprétés avec un seuil de significativité de 5 %, et les intervalles de confiance ont été calculés à 95 %.

Résultats

Description de la population d'étude

Pour l'enquête, 112 patients sont retenus. La durée médiane sous traitement antirétroviral des patients est de 196 jours (écart interquartile [EIQ] : 132-252). L'âge médian est de 36 ans (EIQ : 30-41). L'âge moyen des hommes est de 38 ans (IC 95 % : 35,9-40,3) et celui des femmes de 34,7 ans (IC 95 % : 32,6-36,9). Les femmes sont plus jeunes que les hommes ($p = 0,03$). Le *sex ratio* est de 1,04. Les patients vivant ou ayant vécu en couple sont majoritaires (82,14 %). Les sans-emploi représentent 54,46 %. Les patients des districts (15 %) s'approvisionnent en antirétroviraux (ARV) à Djibouti-ville ; 52 % des patients

de Balbala (arrondissements 4 & 5) suivent leur traitement à l'hôpital général Peltier. Les patients sont suivis à l'hôpital général Peltier (36 %), le centre Yonis Toussaint (27 %), le centre hospitalier des armées françaises Bouffard (21 %), le centre Paul Faure (8 %), les deux centres de santé de l'Organisme de Protection Sociale (7 %) et le centre communautaire d'Einguela (1 %). Les caractéristiques socio-démographiques sont présentées au Tableau 1.

Les principales affections opportunistes présentées à l'initiation du traitement sont les candidoses (51 %), la tuberculose (39 %), les lymphadénopathies (37,5 %), les diarrhées (12,5 %), les broncho-pneumonies (11,7 %), le prurigo (11,6 %), le syndrome cachectique (10,7 %), le zona (7,1 %) et la

leucoplasie (4,5 %), la salmonellose (3,6 %), la toxoplasmose (2,7 %), la maladie de Kaposi (0,9 %) et une tumeur oculaire (0,9 %). Selon la classification du CDC d'Atlanta, 7 % sont au stade A, 26 % au stade B et 67 % au stade C. Au niveau des LT CD4 (Lymphocytes T *Cluster of Differentiation 4*), 4,5 % ont plus de 500/mm³, 16,1 % entre 500 et 200/mm³ et 67 % ont au plus 200/mm³. À l'inclusion, le taux médian de CD4 est de 118/mm³ (EIQ : 52-186).

Quatre-vingt-dix pour cent (90 %) des patients sont au stade SIDA selon la définition du CDC d'Atlanta de 1993. Il existe une différence dans la distribution des CD4 entre les trois stades cliniques ($p = 0,009$). Les taux moyens de CD4 pour les stades A, B, et C sont respectivement de 89, 59 et 52 cellules/mm³. La description clinique, biologique et thérapeutique de la population d'étude est résumée dans le Tableau 2.

Quant au profil virologique, le VIH 1 est prédominant avec 97,32 %. La moitié des patients ont reçu une trithérapie associant 2 INTI + 1 INNTI (51 %). Les différentes combinaisons antirétrovirales sont présentées au Tableau 3.

Efficacité du traitement antirétroviral

Pour l'ensemble des patients, le gain médian de CD4 est de 82 cellules/mm³. La charge virale médiane est de 1,4 log₁₀ (EIQ : 1,4-2,9). Toutefois, 18 patients (16 %) présentent un rebond virologique. Selon notre définition de l'efficacité, le traitement est efficace respectivement au plan virologique chez 83 patients (74 %) et au plan immunologique chez 80 (71 %) ; 72 (64 %) présentent un succès immuno-virologique contre 18 (16 %) en échec (Tableaux 4 et 5). On note une discordance immuno-virologique chez 20 %.

L'efficacité ne diffère pas selon le protocole prescrit (2 INTI + 1 INNTI, 2 INTI + 1 IP ou 3 INTI ; $p = 0,21$) et le profil clinico-

Tableau 1 Répartition de la population d'étude selon les caractéristiques socio-démographiques

| Caractéristiques | Nbre (%) |
|--|-----------|
| Âge (ans) | |
| ≤ 30 | 29 (25,9) |
| > 30 | 83 (74,1) |
| Sexe | |
| Féminin | 55 (49,1) |
| Masculin | 57 (50,9) |
| État matrimonial | |
| Marié(e) | 48 (42,9) |
| Célibataire | 20 (17,9) |
| Veuf(ve) | 19 (17,0) |
| Divorcé(e) | 25 (22,3) |
| Catégorie socio-professionnelle | |
| Administration | 17 (15,2) |
| Commerçant | 10 (8,9) |
| Transport | 4 (3,6) |
| Élève - étudiant | 1 (0,9) |
| Artisan | 2 (1,8) |
| Sans emploi | 61 (54,5) |
| Autres | 17 (15,2) |

Tableau 2 Description clinique, biologique et thérapeutique de la population d'étude

| Caractéristiques | Initiation |
|--|------------------|
| <i>IK (%)</i> | |
| Médiane (EIQ) | 80 (70-90) |
| <i>IMC (kg/m²)</i> | |
| Médiane (EIQ) | 18,6 (15,9-21,5) |
| <i>Affections opportunistes [Nbre (%)]</i> | 101 (90,2 %) |
| <i>Stade clinique à l'inclusion [Nbre (%)]</i> | |
| Stade A | 8 (7) |
| Stade B | 29 (26) |
| Stade C | 75 (67) |
| <i>Taux de CD4 (Imm³)</i> | |
| Médiane (EIQ) | 118 (52-186) |
| <i>Lignes thérapeutiques [Nbre (%)]</i> | |
| 2 INTI + 1INNTI | 57 (51) |
| 3 INTI | 50 (45) |
| 2 INTI + 1IP | 5 (4) |

IK : indice de Karnofsky.

IMC : indice de masse corporelle.

EIQ : écart interquartile.

immunologique initial (stades selon le CDC d'Atlanta, $p = 0,065$).

L'amélioration des indicateurs cliniques est statistiquement significative (Tableau 5). En effet, les gains médians en IK sont de 20 %, en IMC de 2,1 kg/m². Une réduction de 62,2 % des affections opportunistes est retrouvée. Si l'on compare les patients en succès et ceux en échec virologique, les patients en succès ont moins d'affections opportunistes ($p = 0,002$), une meilleure amélioration de l'état général (gain en IK de 4 %, $p = 0,04$) mais l'IMC n'est pas distribué différemment parmi les patients en succès et ceux en échec ($p = 0,33$).

Corrélation entre les lymphocytes totaux et les LT CD4 à l'initiation du traitement

La Figure 1 permet de déceler que les deux variables évoluent dans le même sens dans une relation linéaire directement proportionnelle.

Tableau 3 Les différentes associations de molécules antirétrovirales prescrites aux patients de l'étude

| Type de combinaisons | Nbre | % |
|---|------|-------|
| Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Nelfinavir (NFV) | 3 | 2,68 |
| Zidovudine (AZT) + Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) | 46 | 41,07 |
| Lamivudine (3TC) + Didanosine (DDI) + Nelfinavir (NFV) | 1 | 0,89 |
| Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFZ) | 40 | 35,71 |
| Zidovudine (AZT) + Didanosine (DDI) + Efavirenz (EFZ) | 1 | 0,89 |
| Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFZ) | 2 | 1,79 |
| Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | 1 | 0,89 |
| Zidovudine (AZT) + Névirapine (NVP) + Lamivudine (3TC) | 14 | 12,50 |
| Stavudine (D4T) + Abacavir (ABC) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | 1 | 0,89 |
| Zidovudine (AZT) + Abacavir (ABC) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | 1 | 0,89 |
| Didanosine (DDI) + Stavudine (D4T) + Indinavir (IND) | 1 | 0,89 |
| Didanosine (DDI) + Abacavir (ABC) + Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | 1 | 0,89 |
| Total | 112 | 100 |

Tableau 4 Efficacité immunologique et virologique

| | Nbre (%) |
|--|----------|
| <i>Niveau virologique (copies/mL)</i> | |
| CV \geq 400 | 29 (26) |
| CV < 400 | 83 (74) |
| <i>Niveau immunologique : coefficient d'ascension du taux de CD4 initial</i> | |
| \geq 20 % | 80 (71) |
| < 20 % | 32 (29) |

CV : charge virale.

Le coefficient de Spearman ($r = 0,51$; $p < 0,0001$) montre une forte corrélation entre les deux variables. Les lymphocytes permettent d'expliquer au début plus de 50 % de la variance observée des LT CD4.

Pour déterminer le seuil de lymphocytes totaux correspondant au taux de $CD4 \leq 200/mm^3$, nous avons stratifié le taux de lymphocytes totaux selon le taux de LT CD4 de mise sous antirétroviraux retenu dans les pays en développement ($\leq 200/mm^3$). En se basant uniquement sur la recommandation de l'OMS qui est le seuil de 1,2 G/L de lymphocytes totaux, on retrouve que seulement 33 % des patients nécessitant un traitement auraient été mis sous antirétroviraux.

Si l'on prend la valeur $\leq 1,7$ G/L comme seuil de lymphocytes totaux pour la mise sous traitement, seuls 6 % des patients seraient mis sous traitement par erreur et 53 % des patients nécessitant le traitement l'auraient reçu. Si l'on élève le taux de CD4 pour la mise sous traitement à $350/mm^3$, seuls 3 patients auraient été mis par erreur sous traitement.

Tolérance clinique et biologique

La prévalence des effets indésirables sous ARV est de 84 % ; 44 % des patients étaient à trois mois de traitement. Les patients se plaignent de nausées-vomissements (27,3 %), de diarrhées (18,2 %), de douleurs

abdominales (9,1 %), de troubles du sommeil (18,2 %), de neuropathie périphérique (18,2 %) et d'éruption cutanée (9,1 %). Les troubles digestifs (54,6 %) (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) sont en tête des effets indésirables, suivis des troubles neuropsychiques (36,4 %) puis de la toxicité cutanée (9 %). Il est important de noter que 15 patients (13,39 %) ont eu un changement de traitement.

À l'initiation, une grande partie des patients soit 87 (78 %) présentent une anémie, 37 (33 %) une leucopénie et 26 (23 %) une thrombopénie. Au moment de l'enquête, 78 (69,6 %) présentent une anémie, 6 (5,4 %) une thrombopénie et 34 (30,4 %) une leucopénie. Sous traitement, on retrouve un gain médian de plaquettes de 53 G/L et de 0,35 g/dL d'hémoglobine ; 36 patients présentaient une bicytopénie et 4 une pancytopénie contre 30 bicytopénies et 4 pancytopénies à l'initiation du traitement. La distribution de l'anémie ($p = 0,06$), de la lymphopénie ($p = 0,42$), de la thrombopénie ($p = 0,14$) et de la leucopénie ($p = 0,93$) ne diffère pas chez les patients en échec et ceux en succès.

Le dosage des transaminases retrouve 19 % des patients ayant des TGO et des TGP élevées mais une créatininémie et une triglycéridémie normales. Les valeurs retrouvées des paramètres biochimiques sont résumées dans le Tableau 5.

En analyse multivariée, on retrouve deux facteurs associés au succès thérapeutique : un bon état général (IK > 70 %) et la qualité des soins. Les patients ayant un stade clinique avancé à l'inclusion sont prédisposés à l'échec (Tableau 6).

Discussion

Une population cible peu diversifiée à un stade avancé de la maladie

À Djibouti, la couverture du traitement antirétroviral est de 3 % jusqu'à fin décembre

Tableau 5 Comparaison des paramètres cliniques et biologiques de la population d'étude en début du traitement antirétroviral et au moment de l'enquête selon des séries appariées

| Paramètres | Initiation (n = 112) | Enquête (n = 112) | p |
|---|-------------------------|----------------------|---------------------|
| <i>Plan clinique</i> | | | |
| IMC (kg/m ²) | | | |
| Médiane (EIQ) | 18,6 (15,9-21,5) | 20,7 (18,3-22,6) | 0,0001 ^a |
| IK (%) | | | |
| Médiane (EIQ) | 0,8 (0,7-0,9) | 1 (0,9-1) | 0,0001 ^a |
| Affections opportunistes [Nbre (%)] | 101 (90,2) | 31 (28) | 0,0001 ^b |
| <i>Plan immuno-virologique</i> | | | |
| CD4 (cellules/mm ³) | | | 0,0001 ^a |
| Médiane (EIQ) | 118 (52-186) | 200 (136-295) | |
| CV (log ₁₀) | | | |
| Médiane (EIQ) | | 1,4 (1,4-3,1) | |
| <i>Plan hématologique</i> | | | |
| Hémoglobine - (g/dL) | | | 0,14 ^a |
| Médiane (EIQ) | 10,8 (9,4-11,7) | 10,4 (8,9-11,8) | |
| Globules blancs (g/L) | | | |
| Médiane (EIQ) | 4,5 (3,7-6,2) | 4,5 (3,2-6,1) | 0,16 ^a |
| Plaquettes (g/L) | | | |
| Médiane (EIQ) | 234 (158-300) | 287 (240-382) | 0,0001 ^a |
| <i>Paramètres biochimiques</i> | | | |
| Transaminase glutamique oxalo- acétique (UI/L) | | 23 (21-26) | |
| Transaminase glutamique- pyruvique (UI/L) | | 29 (27-33) | |
| Créatininémie (mg/L) | | 9,8 (8-11,3) | |
| Triglycéridémie (g/L) | | 0,9 (0,8-1,1) | |

^aTest T de Wilcoxon.

^bTest de Mac Nemar.

IMC : indice de masse corporelle.

IK : indice de Karnofsky.

CV : charge virale.

EIQ : écart interquartile.

2004 contre 1 % en Afrique [2]. Le jeune âge des femmes indique leur entrée précoce en sexualité. En effet, elles se marient plus jeunes que les hommes. La majorité des contaminations se produisent au sein des couples hétérosexuels. La prédominance des sans-emploi s'explique par le taux de chômage élevé ainsi que l'incapacité physique des séropositifs d'exercer, vu la prise

en charge tardive. Une assistance financière s'avère utile pour permettre à ces patients d'avoir un niveau de vie décent et de poursuivre les soins. Les données socio-démographiques rejoignent celles retrouvées en Afrique [3-5].

La découverte du VIH chez les patients était le plus souvent à la suite de la survenue d'affections opportunistes. Un travail anté-

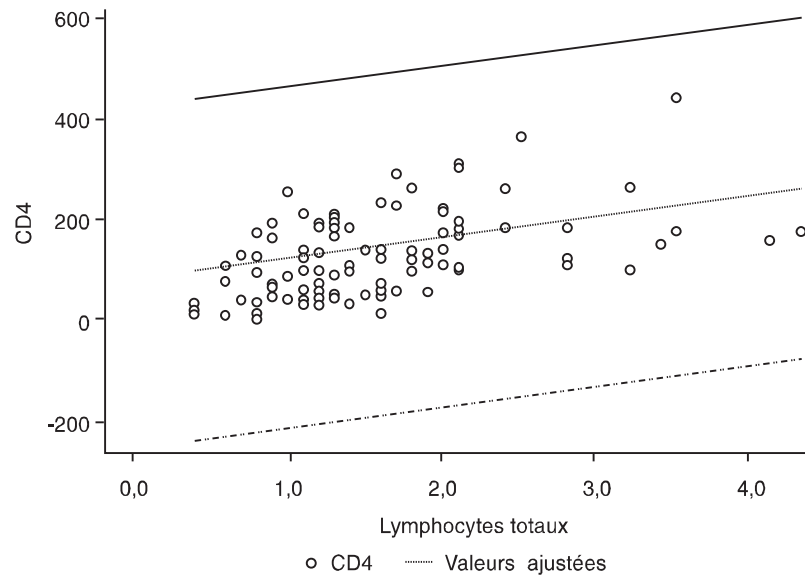


Figure 1 Représentation graphique selon un modèle de régression linéaire de la corrélation entre les lymphocytes totaux (LT) et les lymphocytes T CD4 à l'initiation du traitement antirétroviral

rieur à Djibouti classait la tuberculose en tête des affections opportunistes [6]. Les mêmes proportions d'affections opportunistes sont retrouvées au Gabon [7] au Bénin [8] et en Afrique du Sud [9]. En outre, le VIH 1, plus transmissible que le VIH 2 et entraînant une progression plus rapide vers les stades de SIDA-maladie, représente la majorité des identifications réalisées contre 95,2 % au Bénin [5] et 95,8 % au Sénégal [3].

Un acquis clinique stable et une réponse immuno-virologique soutenue

L'usage des inhibiteurs de la protéase prédomine au Sénégal [3] et au Bénin [5] par rapport à Djibouti. Les inhibiteurs de la protéase sont reconnus pour la révolution de la thérapie antirétrovirale dans les essais cliniques [10,11]. La faible proportion de

leur utilisation s'explique par la précocité du traitement et la proportion élevée de tuberculeux empêchant l'association avec la rifampicine. Toutefois, cet acquis est à conserver par un renforcement de l'observance afin d'éviter l'émergence de souches résistantes sachant que le développement des résistances aux INNTI est très rapide [11].

À l'initiation, le poids et l'indice de masse corporelle médians sont plus faibles que ceux des cohortes sénégalaise et béninoise [3,5]. Toutefois, au moment de l'enquête, les niveaux atteints par nos patients sont importants. Cette nette amélioration des paramètres cliniques s'explique par la prise en charge des affections opportunistes mais aussi l'hygiène de vie.

À l'inclusion, le taux médian de CD4 est de 118/mm³ contre 117 au Bénin [5]

Tableau 6 Analyse multivariée selon un modèle de régression logistique permettant d'identifier les facteurs prédictifs du succès thérapeutique

| Variables incluses dans le modèle | Analyse univariée OR (IC 95 %) | Analyse multivariée OR (IC 95 %) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Centre</i> | | |
| CHA | 1,00 | |
| CPF | 0,4 (0,1-1,8) | 0,4 (0,06-2,4) |
| CYT | 6,4 (1,5-27) | 6,1 (1,2-30,3) |
| HGP | 0,9 (0,4-2,7) | 1,3 (0,3-4,5) |
| OPS | 2,1 (0,4-12,9) | 3,5 (0,4-28,4) |
| <i>Sexe</i> | | |
| Masculin | 1,00 | 1 |
| Féminin | 0,5 (0,2-1,1) | 0,5 (0,2-1,1) |
| <i>Âge (ans)</i> | | |
| ≤ 35 | 1,6 (0,7-3,4) | |
| > 35 | 1,00 | |
| <i>Chômage</i> | | |
| Oui | 1,00 | |
| Non | 1,8 (0,6-5,4) | |
| <i>Taux d'hémoglobine (g/dL)</i> | | |
| ≥ 12 | 1,00 | |
| < 12 | 0,9 (0,4-2,4) | |
| <i>Taux de CD4 (Imm³)</i> | | |
| ≥ 200 | 1,00 | |
| < 200 | 0,7 (0,4-2,6) | |
| <i>Indice de Karnofsky initial</i> | | |
| ≤ 0,7 | 1,00 | |
| > 0,7 | 5,3 (2,2-12,5) | 6,1 (2-19) |
| <i>Stade clinique initial</i> | | |
| Stade A | 1,00 | 1 |
| Stade B | 0,2 (0,02-2,2) | 0,03 (0,001-0,1) |
| Stade C | 0,2 (0,03-2,2) | 0,01 (0,001-0,1) |
| <i>Protocole thérapeutique</i> | | |
| 2 INTI + 1 IP | 1,00 | 1 |
| 2 INTI + 1 INNTI | 1,9 (0,30-12,38) | 2,1 (0,25-17,67) |
| 3 INTI | 5,3 (0,79-35,92) | 5,6 (0,63-49,37) |

Variable dépendante : 1 succès (n = 83), 0 échec (n = 29)

CHA : Centre Hospitalier Bouffard.

CPF : Centre Paul Faure.

CYT : Centre Yonis Toussaint.

HGP : Hôpital général Peltier.

OPS : Organisme de Protection Sociale.

OR : Odds ratio ; IC : intervalle de confiance.

et 124 au Sénégal [3]. L'efficacité thérapeutique rejoint celle observée au Bénin [4], au Sénégal [3], en Europe [12] et aux États-Unis d'Amérique [13,14]. Cependant, on retrouve une discordance immunovirologique chez nos patients [12].

Le dosage des lymphocytes totaux n'est pas spécifique aux LT CD4 puisqu'ils regroupent, en plus des LT CD4, les lymphocytes B et les lymphocytes *Natural Killer*. Pourtant à l'initiation du traitement, on retrouve une corrélation entre les LT CD4 et les lymphocytes totaux aussi bien dans notre étude ($r = 0,50$) que dans les études béninoise [3] ($r = 0,37$), sud-africaine [9] ($r = 0,61$), américaine [15] ($r = 0,69$) et éthiopienne [16]. Ces études montrent indirectement aussi que des patients ont été mis inutilement sous traitement (27 % à *San Francisco Hospital* [17]). Le rebond viral constaté est plus lié à un relâchement de l'observance qu'à une sélection de virus mutant. Par contre, il n'est pas exclu de rechercher une résistance éventuelle, d'où l'intérêt du test génotypique de résistance [18-21]. Il est important de juguler précocement une situation d'échec.

Un traitement bien toléré et un avenir prometteur

La prévalence des patients présentant des effets indésirables est de 84 % ; elle est de 75,4 % au Bénin [22] et de 49 % au Sénégal [3]. La majorité de ces événements sont d'ordre digestif et neuropsychique comme au Bénin [22] et au Sénégal [3]. La toxicité hématologique est surtout marquée par l'anémie. Cette dernière est fréquemment associée à la prise de la zidovudine et de l'indinavir. Plusieurs patients sous zidovudine ont été transfusés. En effet, la zidovudine provoque une anémie centrale macrocytaire. Toutefois, la proportion d'anémie élevée au sein de notre cohorte comparativement aux

autres cohortes africaines est probablement due à la zidovudine.

Cependant, l'importance des bicytopenies et des pancytopenies est liée aux stades avancés de l'infection. Parmi les patients ayant les transaminases élevées, la recherche de l'antigène Australia (HBs) est positive chez deux. Par contre, il n'y a pas d'atteintes rénales, ni de troubles du métabolisme lipidique ou de la répartition des graisses [23]. En outre, deux facteurs peuvent influencer le succès thérapeutique : la qualité des soins et un bon état général à l'initiation du traitement. Cette analyse confirme que le traitement antirétroviral n'est pas une urgence et qu'au lieu d'instaurer rapidement le traitement antirétroviral, il est préférable de prendre en charge les affections opportunistes et d'améliorer l'état général. L'analyse multivariée corrobore les résultats des études réalisées en Europe [12] et aux États-Unis d'Amérique [13,14].

Biais et validité

Une grande partie des patients n'avait pas eu leur bilan de contrôle selon le calendrier de suivi. La peur de la stigmatisation et les longues files d'attente les dissuadent de se présenter au centre et des intermédiaires les ravitaillent en antirétroviraux. Les assistants psychosociaux et les accompagnateurs thérapeutiques les ont convaincus de se présenter pour les prélèvements. La population d'étude est représentative de la population sous traitement antirétroviral à Djibouti puisque tous les patients éligibles ont été retenus. Les résultats obtenus ne peuvent être généralisés du fait du faible nombre de patients sous traitement au moment de l'enquête. Par contre, on peut avoir un biais d'information lié à l'enregistrement des données. Le biais de classement des patients en succès ou en échec est possible.

Conclusion

Cette étude, portant sur la première cohorte djiboutienne mise sous traitement antirétroviral, montre que le traitement antirétroviral est faisable et efficace à Djibouti. Avant son extension à l'ensemble du territoire, il est nécessaire de renforcer les structures centrales et la prise en charge des infections opportunistes.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le ministère de la Santé (en particulier le Dr Saleh Banoita), le Programme de lutte contre le SIDA, le Secrétariat Exécutif, tous les médecins référents, les assistants psychosociaux et les accompagnateurs thérapeutiques pour leur soutien à ce travail.

Références

1. *Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA. 4^{ème} rapport mondial*. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA). Genève, 2004.
2. The 3 by 5 initiative (<http://www.who.int/3by5/en>, consulté le 17 avril 2007).
3. Laurent C et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS*, 2002, 16:1363–70.
4. Zekeng P. *Contribution au suivi biologique des malades de l'Initiative béninoise d'accès aux ARV* [Thèse de médecine]. Cotonou, 2003, N° 1075 : 128.
5. Ganiou R. *Étude de suivi des PVVIH sous traitement antirétroviral dans le cadre de l'Initiative béninoise d'accès aux ARV* [Thèse de médecine]. Cotonou, 2003, N° 1066 : 90.
6. Ahmed A. *Les infections opportunistes au cours de l'infection VIH/SIDA à Djibouti* [Thèse de médecine]. Cotonou, 1998, N° 753 : 103.
7. Okome-Nkoumou M, Mbounja-Loclo ME, Kombila M. Panorama des affections opportunistes au cours de l'infection par le VIH à Libreville, Gabon. *Cahier d'études et de recherches francophones/Santé*, 2000, 10(5):329–37.
8. Vigan J. *Affections opportunistes et rapport avec le taux de CD4* [Thèse de médecine]. Cotonou, 2002, N° 1019 : 124.
9. Bekker LG et al. Antiretroviral therapy in a community clinic - early lessons from a pilot project. *South African medical journal*, 2003, 93(6):458–62.
10. Hellinger J et al. *A pilot study of saquinavir-SGC (SQV) and lopinavir/ritonavir (LPVIR) twice daily in protease inhibitor (PI) naive HIV+ individuals: protease inhibitor concentrations and week 24 results*. Paper presented at the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 13–17 July, 2003.
11. Negredo E et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and longlasting viral suppression. *Clinical infectious diseases*, 2002, 34:504–10.
12. Phillips AN et al. For the Swiss HIV Cohort Study, The Frankfurt HIC Clinic Study and the EuroSIDA, Study Group. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 286:2560–7.
13. Hoggs RS et al. Rates of diseases progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2001, 286:2568–77.
14. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001, 15:2251–7.

15. Chêne G et al. Change in CD4+ cell count and the risk of opportunistic infection or death after highly active antiretroviral treatment. *AIDS*, 1998, 12(17):2313–20.
16. Badri M, Wood R. Usefulness of total lymphocyte count in monitoring highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. *AIDS*, 2003, 17:541–5.
17. Jacobson MA et al. Absolute or total lymphocyte count as a marker for the CD4 T lymphocyte criterion for initiating antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17(6):917–9.
18. Lorenzi P. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. *AIDS*, 1999, 13:17–21.
19. Piketty C et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who HAART predicts the outcome at weeks twelve of five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. *AIDS*, 2000, 14:626–8.
20. Boden D et al. HIV1 resistance in newly infected individuals. *Journal of the American Medical Association*, 1999, 282:1135–41.
21. Havlir D et al. Drug susceptibility in HIV infection after rebound in patients receiving indinavir containing regimen. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283:229–34.
22. Akakpo J. *Effets indésirables des thérapies antirétrovirales chez les patients traités à Cotonou* [Thèse de médecine]. Cotonou, 2004, N° 1087 : 87.
23. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, 356:1423–30.